

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents  
 United States Patent and Trademark  
 Office  
 Box PCT  
 Washington, D.C.20231  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 24 octobre 2000 (24.10.00)	
Demande internationale no PCT/FR00/00730	Référence du dossier du déposant ou du mandataire PM9904WO
Date du dépôt international (jour/mois/année) 23 mars 2000 (23.03.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 23 mars 1999 (23.03.99)
Déposant LENTSCH GRAF, Sandrine etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

11 septembre 2000 (11.09.00)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI  
 34, chemin des Colombettes  
 1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

Antonia Muller

no de téléphone: (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> : A61K 47/26, 39/02, 39/09, 39/095, 39/102, 39/385, A61P 31/04		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/56365</b> (43) Date de publication internationale: 28 septembre 2000 (28.09.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00730 (22) Date de dépôt international: 23 mars 2000 (23.03.00) (30) Données relatives à la priorité: 99/03765 23 mars 1999 (23.03.99) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): AVENTIS PASTEUR [FR/FR]; 2, avenue Pont Pasteur, F-69007 Lyon (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): LENTSCH GRAF, Sandrine [FR/FR]; 10, rue Janin, F-69004 Lyon (FR). CARTIER, Jean-René [FR/FR]; 55, rue Joliot Curie, F-69005 Lyon (FR). (74) Mandataire: KERNEIS, Danièle; Direction de la Propriété In- dustrielle, Aventis Pasteur, 2, avenue Pont Pasteur, F-69007 Lyon (FR).			(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  Publiée Avec rapport de recherche internationale.
(54) Title: USE OF TREHALOSE FOR STABILISING A LIQUID VACCINE (54) Titre: UTILISATION DE TREHALOSE POUR STABILISER UN VACCIN LIQUIDE (57) Abstract <p>The invention concerns a liquid vaccine composition comprising at least an antigen consisting of a polysaccharide bound to a carrier protein and trehalose. The invention also concerns a method for stabilising a liquid vaccine composition which consists in adding trehalose to the vaccine composition.</p> (57) Abrégé <p>L'invention concerne une composition vaccinale liquide comprenant au moins un antigène constitué par un polysaccharide lié à une protéine porteuse, ainsi que du tréhalose. L'invention concerne également un procédé de stabilisation d'une composition vaccinale liquide selon lequel on ajoute à la composition vaccinale du tréhalose.</p>			

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## UTILISATION DE TREHALOSE POUR STABILISER UN VACCIN LIQUIDE

L'invention est relative au domaine des vaccins. Plus particulièrement, l'invention concerne les compositions vaccinales liquides comprenant, parmi  
5 leurs antigènes, au moins un polysaccharide lié à une protéine porteuse.

On connaît, dans l'art antérieur, de telles compositions vaccinales, dont certains antigènes, pour être immunogènes, doivent être liés à des protéines porteuses. C'est notamment le cas des compositions destinées à la vaccination  
10 contre les infections provoquées par la bactérie *Haemophilus influenzae* de type b, qui comprennent, à titre d'antigène vaccinal, le polysaccharide capsulaire de la bactérie ou Polyribosylribitol Phosphate (PRP) couplé à l'anatoxine tétanique T. De telles compositions vaccinales ont tendance à perdre de leur immunogénicité, et donc de leur efficacité au cours du temps.  
15 Pour pallier cet inconvénient, la solution généralement proposée dans l'art antérieur est la lyophilisation. Cette solution, satisfaisante d'un point de vue du résultat obtenu en matière de conservation de l'immunogénicité, présente cependant l'inconvénient d'alourdir le procédé de fabrication, et donc d'en accroître le coût. En outre, au moment de l'administration du vaccin, il est  
20 nécessaire d'effectuer une opération supplémentaire de reprise du lyophilisat par un liquide stérile, ce qui d'une part représente une contrainte supplémentaire pour le praticien et d'autre part, comporte, comme toute manipulation, le risque d'être mal effectuée. Il est donc souhaitable de trouver une autre solution au problème de la perte d'immunogénicité au cours du temps  
25 des antigènes polysaccharidiques liés à une protéine porteuse lorsqu'ils sont présents dans une composition vaccinale liquide.

A cette fin, l'invention propose une composition vaccinale liquide comprenant au moins un antigène constitué par un polysaccharide lié à une  
30 protéine porteuse, caractérisé en ce qu'elle comprend en outre du tréhalose.

Ainsi, on obtient une composition vaccinale qui, bien que liquide, conserve son caractère immunogène au cours du temps, même lorsqu'elle est conservée à température ambiante.

35

La présente invention a également pour objet un procédé de stabilisation d'une composition vaccinale liquide comprenant au moins un antigène constitué par un polysaccharide lié à une protéine porteuse, caractérisée en ce qu'il consiste à ajouter à la composition vaccinale du tréhalose.

Le procédé selon l'invention présente l'avantage d'être simple et rapide, ce qui en fait un procédé de choix pour un industriel.

De nombreux autres avantages de la présente invention apparaîtront à la  
5 lecture de la description détaillée qui suit.

La composition vaccinale selon l'invention peut être une composition monovalente, c'est-à-dire qu'elle est destinée à la protection contre une seule maladie, ou plurivalente, c'est-à-dire qu'elle est destinée à protéger l'individu à  
10 qui elle a été administrée, contre plusieurs maladies. Dans tous les cas, au moins une des valences vaccinales est représentée par un antigène polysaccharidique lié à une protéine porteuse. Parmi les antigènes polysaccharidiques susceptibles d'entrer dans la composition d'un vaccin et d'être stabilisés selon l'invention, on peut citer les polysaccharides présents  
15 dans les capsules de bactéries, les polysaccharides présents dans les parois de bactéries Gram négatif ou encore les polysaccharides présents dans les parois de champignons. Ainsi, il est possible d'utiliser les polysaccharides rencontrés dans les microorganismes suivants : *Pseudomonas* (par exemple *P. aeruginosa*), *Staphylococcus*, *Streptococcus* (par exemple *S. pneumoniae*),  
20 *Klebsiella* (par exemple *K. pneumonia*), *Salmonella* (par exemple *S. typhi* et *S. paratyphi*), *Escherichia coli*, *Neisseria* (par exemple *N. meningitidis*), *Shigella* (par exemple *S. dysenteriae*, *sonnei* ou *flexneri*), *Haemophilus* (par exemple *H. influenzae* de type b), *Moraxella*, *Vibrio cholerae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida*, *Cryptococcus neoformans* ainsi que *Hansenula*.

25

La présente invention a montré tout son intérêt pour des compositions vaccinales comprenant le polysaccharide capsulaire de *Haemophilus influenzae* type b ou Polyribosylribitol Phosphate.

30 Les polysaccharides utilisés généralement en tant qu'antigènes vaccinaux présentent généralement la caractéristique d'être T-indépendants, c'est-à-dire notamment que la mémoire du système immunitaire vis-à-vis de tels antigènes est faible et que ces polysaccharides ne sont généralement pas immunogènes chez les jeunes enfants. Afin de les rendre T-dépendants, il est  
35 usuel de les associer à des protéines porteuses (par protéine, au sens de la présente invention, on inclut également les peptides ou polypeptides) afin d'obtenir un conjugué polysaccharide-protéine porteuse. Ces protéines sont notamment celles utilisées habituellement dans le domaine des vaccins :

anatoxine diphtérique, anatoxine tétanique, forme mutante non-toxique CRM<sub>197</sub> de l'anatoxine diphtérique, protéine de membrane externe de type 1 (OMP1) de *Neisseria meningitidis*, ainsi que tout peptide ou polypeptide natif ou de synthèse susceptible de remplir la même fonction, par exemple les peptides  
5 décrits dans la demande de brevet WO98/31393.

La liaison du polysaccharide à la protéine porteuse peut varier selon le polysaccharide et la protéine utilisée. Il s'agit généralement de liaison covalente, pouvant faire intervenir un bras espaceur. Selon le mode de liaison mis en  
10 œuvre, l'antigène obtenu que l'on appelle généralement conjugué, est un antigène dans lequel le polysaccharide est lié à la protéine porteuse par une seule fonction chimique (conjugués de type soleil ou néoglycoconjugués) ou par plusieurs fonctions (conjugués de type râteau ou pelote).

La composition vaccinale selon l'invention pouvant être plurivalente, il est possible d'ajouter à l'antigène constitué par le conjugué polysaccharide-protéine porteuse une ou plusieurs autres valences constituées également par un conjugué polysaccharide-protéine porteuse, ou par tout autre antigène de type  
15 différent. Parmi les autres valences susceptibles d'entrer dans la composition vaccinale selon l'invention, on peut citer notamment : la coqueluche, la polio, la diphtérie, le tétanos, l'hépatite (A,B,C...), la varicelle, les oreillons, la rougeole, la Dengue, l'encéphalite japonaise, la fièvre jaune, la rubéole, la grippe, la méningite, les pneumonies, ...etc.  
20

La composition vaccinale selon l'invention peut comprendre en outre tous les composants présents habituellement dans un vaccin : tampon ou sérum physiologique, conservateur, ainsi qu'un ou plusieurs adjuvants.  
25

Selon une caractéristique de l'invention, cette composition vaccinale comprend, en outre, du tréhalose en quantité suffisante pour permettre le  
30 maintien au cours du temps de l'immunogénicité de l'antigène constitué par le conjugué polysaccharidique.

Le tréhalose ou  $\alpha$ -D-glucopyranosyl  $\alpha$ -D-glucopyranoside est un  
35 disaccharide connu pour son action protectrice des protéines lorsqu'elles sont soumises à des températures élevées, notamment lors d'opérations de séchage ou lyophilisation. Selon l'enseignement du document US 4 891 319 son action

protectrice pourrait s'expliquer par une substitution des molécules d'eau par des molécules de tréhalose, les 2 composés comportant des fonctions OH.

5 Le tréhalose est également connu dans l'art antérieur comme protecteur de cellules.

De façon surprenante et sans que cela puisse se déduire des propriétés connues du tréhalose, il a maintenant été trouvé que ce composé permettait de conserver l'immunogénicité de compositions vaccinales, même dans le cas où  
10 celles-ci ne seraient pas soumises à une élévation de la température ou à un procédé de séchage.

Par contre, d'autres sucres testés connus pour avoir des propriétés proches du tréhalose, notamment le lactose, n'ont pas conduit à des résultats  
15 satisfaisants.

Selon une caractéristique particulière de l'invention, on a remarqué qu'une quantité de tréhalose comprise entre 3 et 12 %, et de préférence 5, était satisfaisante pour résoudre le problème de stabilité de la composition vaccinale.  
20 A cette concentration, aucune réaction de toxicité n'a été relevée.

Le tréhalose convenant aux fins de l'invention doit être un tréhalose de qualité pharmaceutique, sans qu'il soit cependant nécessaire qu'il présente un degré de pureté absolue. Le tréhalose fourni par la Société SIGMA sous la  
25 référence T9531 convient parfaitement bien.

L'addition du tréhalose peut être effectuée au début du procédé de fabrication ; il peut également être ajouté dans la formulation à la fin du procédé, seul ou en mélange avec les autres excipients.  
30

Les exemples qui suivent illustrent plus particulièrement un mode de réalisation de l'invention.

#### Exemple 1

35

On prépare 3 compositions vaccinales différentes en procédant de la manière suivante :



**a- Fabrication de 4 solutions stock d'excipients**

- solution de Tris Hydroxyl Amino Méthane 50 mM- saccharose 42.5 %

Composition pour 1 litre:

6.06 g Tris Hydroxyl Amino Méthane.

5 425 g saccharose

Eau PPI q.s.p.. 1 litre

- Solution de tréhalose à 20%

Composition pour 400 ml

10 Tréhalose: 80 g

Eau PPI q.s.p.. 400 ml

PH=7  $\pm$ 0.1 après ajustement avec une solution de soude 2.5N

- Solution de chlorure de sodium 2M

15 Composition pour 1 litre

Chlorure de sodium: 117 g

Eau PPI q.s.p.. 1 litre

- Solution de Tris Hydroxyl Amino Méthane 50 mM

20 Composition pour 1 litre

Tris Hydroxyl Amino Méthane: 6.06 g

HCl 5N: 8.54 ml

Eau PPI q.s.p.. 1 litre

- 25 b- **Fabrication de 3 solutions d'excipients (A,B,C) à partir des 4 solutions stocks précédentes.** Les volumes des solutions stocks utilisés sont indiqués dans le tableau ci dessous:

<b>Solutions stock</b>	<b>Excipient 1</b>	<b>Excipient 2</b>	<b>Excipient 3</b>
Solution Tris Hydroxyl Amino Méthane 50 mM, saccharose 42.5 %	72.6 ml	0	0
Solution tréhalose 20%	0	100ml	200 ml
Solution de chlorure de sodium 2M	0	19ml	0
Solution Tris Hydroxyl Amino Méthane 50 mM	0	72.6 ml	72.6 ml
Eau PPI	q.s.p.. 363 ml	q.s.p.. 363 ml	q.s.p.. 363 ml

- 30 c- Chaque solution d'excipient est stérilisée par filtration sur un filtre Millipack 60 de 0.22 $\mu$ m de seuil de coupure

- d- Pour obtenir chacune des compositions vaccinales, on ajoute dans un flacon Schott de 500 ml stérilisé par autoclave, dans l'ordre : 290 ml de chacune des solutions d'excipients préparées puis 29.6 ml d'une composition contenant du PRP-T et du saccharose. Les flacons sont placés sous agitation 5 minutes à température ambiante puis 2 heures à 4°C.
- 35

e- Chaque composition est répartie dans des flacons peni en verre qui sont maintenus 6 mois à 25°C.

5 **La composition finale** de chaque formulation est résumée dans le tableau suivant :

	Composition A	Composition B	Composition C
PRP-T (µg de polyside /ml)	20	20	20
Tris Hydroxyl Amino Méthane (mM)	10 mM	10 mM	10 mM
Saccharose (%)	8.5%	0.78%	0.78%
Tréhalose (%)	0%	5%	10%
NaCl (mM)	0	0.095 mM	0

### Exemple 2

- 10 On dispose de 5 lots de 8 souris femelles OF 1, d'un poids de 22 à 24 grammes. Les souris sont réparties par lots de 8. Chaque lot est utilisé pour tester une des compositions vaccinales A, B, ou C obtenues selon l'exemple 1, une composition vaccinale servant de témoin négatif (comprenant uniquement du PRP non conjugué) ainsi qu'une composition vaccinale servant de témoin
- 15 positif qui est constituée du vaccin Act-Hib™ commercialisé par la Société PASTEUR MERIEUX Sérums et Vaccins.

- On administre à chaque souris, par voie sous-cutanée, 0,5 ml de la composition vaccinale à tester correspondant à 2,5 µg de polyside. Chaque souris reçoit
- 20 une injection à J0 et une injection de rappel à J14.  
Le sérum de chaque souris est prélevé à J0, J14 et J21.

### Exemple 3

- 25 Les sérums prélevés sont titrés par Radio Immuno-Assay. Les résultats obtenus sont exploités de la manière suivante :

- La moyenne géométrique est calculée à partir du titre des 8 sera.
- 30 • Le % de souris répondeuses (sérum ayant un titre >0.5) est déterminé.
- La différence des titres obtenue à J14 et J21 est calculée de manière à évaluer l'effet de l'injection de rappel.

Le produit est déclaré conforme lorsque les 3 conditions suivantes sont remplies :

- A J21, au moins 75 % des souris ont un titre  $\geq 0.5$ .
- La différence entre les titres obtenus à J14 et J21 est statistiquement significative.
- La différence de titre entre le produit testé et le témoin positif n'est pas statistiquement significative à J21.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

	GMT à J14	GMT à J21	Conformité du Produit
Témoin Négatif	< 0,09	0,05	-
Témoin Positif	< 0,1	1,3	+
Composition A	0,33	0,99	-
Composition B	0,13	1,6	+
Composition C	0,11	2,9	+

Ces résultats montrent que les compositions vaccinales selon l'invention conservent leur immunogénicité après stockage pendant 6 mois à 25°C.

- Des tests effectués de la même façon sur des compositions stockées à 37°C, ont montré qu'une composition selon l'invention, comprenant 5 % de tréhalose, conservait son caractère immunogène même après 3 mois de stockage.

## REVENDICATIONS

- 5 1. Composition vaccinale liquide comprenant au moins un antigène constitué par un polysaccharide lié à une protéine porteuse, caractérisé en ce qu'elle comprend en outre du tréhalose.
- 10 2. Composition vaccinale selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit polysaccharide est le polysaccharide capsulaire de *Haemophilus influenzae* type b ou Polyribosylribitol Phosphate.
3. Composition vaccinale selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit polysaccharide est un polysaccharide de Pneumocoque.
- 15 4. Composition vaccinale selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit polysaccharide est un polysaccharide de méningocoque.
- 20 5. Composition vaccinale selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite protéine porteuse est l'anatoxine tétanique.
6. Composition vaccinale selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite protéine porteuse est l'anatoxine diphtérique.
- 25 7. Composition vaccinale selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la quantité de tréhalose est comprise entre 3 et 12 % en masse.
8. Compositions vaccinales selon la revendication précédente, caractérisée en ce que la quantité de tréhalose est d'environ 5 %.
- 30 9. Procédé de stabilisation d'une composition vaccinale liquide comprenant au moins un antigène constitué par un polysaccharide lié à une protéine porteuse, caractérisée en ce qu'il consiste à ajouter à la composition vaccinale du tréhalose.
- 35 10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que la quantité de tréhalose à ajouter est comprise entre 3 et 12 % en masse.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/00730

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K47/26 A61K39/02 A61K39/09 A61K39/095 A61K39/102  
A61K39/385 A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 12568 A (MERCK & CO., INC., USA) 18 March 1999 (1999-03-18) claims 9,10	1-10
A	WO 95 33488 A (QUADRANT HOLDINGS CAMBRIDGE) 14 December 1995 (1995-12-14) * claims, particularly 23 and 17* page 6, line 8 - line 14	1-10
A	WO 86 06635 A (BIOTECH AUSTRALIA PTY LTD) 20 November 1986 (1986-11-20) page 4, line 15 - line 28 page 8, line 16	1-10
A	US 4 206 200 A (GUTHOHRLEIN GERHARD ET AL) 3 June 1980 (1980-06-03) the whole document	1-10
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 May 2000

Date of mailing of the international search report

17/05/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Teyssier, B

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No

PCT/FR 00/00730

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>PAIVA C &amp; PANEK A: "Biotechnological applications of the disaccharide trehalose"</p> <p>BIOTECHNOLOGY ANNUAL REVIEW, vol. 2, 1996, pages 293-314, XP000870408</p> <p>the whole document</p> <p>-----</p>	1-10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inter. Appl. Application No

PCT/FR 00/00730

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9912568	A	18-03-1999	AU	9041598 A	29-03-1999
WO 9533488	A	14-12-1995	CN	1156967 A	13-08-1997
			EP	0762897 A	19-03-1997
			JP	10500990 T	27-01-1998
WO 8606635	A	20-11-1986	AU	594059 B	01-03-1990
			AU	5861286 A	04-12-1986
			DE	3650082 D	03-11-1994
			DE	3650082 T	04-05-1995
			DK	16487 A	16-03-1987
			EP	0222835 A	27-05-1987
			ES	554969 D	16-10-1988
			ES	8900006 A	01-01-1989
			FI	870140 A	14-01-1987
			HK	29896 A	23-02-1996
			IL	78775 A	21-06-1992
			JP	2761849 B	04-06-1998
			JP	7213290 A	15-08-1995
			JP	2660511 B	08-10-1997
			JP	62503031 T	03-12-1987
			NO	870148 A	13-03-1987
			NZ	216162 A	26-04-1989
			ZA	8603612 A	26-08-1987
US 4206200	A	03-06-1980	DE	2748132 A	03-05-1979
			BE	871612 A	27-04-1979
			CA	1113861 A	08-12-1981
			DK	477278 A,B,	28-04-1979
			ES	474412 A	16-04-1979
			FI	783250 A,B	28-04-1979
			FR	2406999 A	25-05-1979
			GB	2009198 A,B	13-06-1979
			JP	1466743 C	10-11-1988
			JP	54070422 A	06-06-1979
			JP	63010686 B	08-03-1988
			SE	447700 B	08-12-1986
			SE	7811083 A	28-04-1979



6

7

8

9



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 00/00730

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K47/26 A61K39/02 A61K39/09 A61K39/095 A61K39/102  
A61K39/385 A61P31/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 99 12568 A (MERCK & CO., INC., USA) 18 mars 1999 (1999-03-18) revendications 9,10	1-10
A	WO 95 33488 A (QUADRANT HOLDINGS CAMBRIDGE) 14 décembre 1995 (1995-12-14) * revendications, particulièrement 23 et 17 * page 6, ligne 8 - ligne 14	1-10
A	WO 86 06635 A (BIOTECH AUSTRALIA PTY LTD) 20 novembre 1986 (1986-11-20) page 4, ligne 15 - ligne 28 page 8, ligne 16	1-10
A	US 4 206 200 A (GUTHORLEIN GERHARD ET AL) 3 juin 1980 (1980-06-03) le document en entier	1-10
-/-		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 mai 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17/05/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Teyssier, B

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No  
PCT/FR 00/00730

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>PAIVA C &amp; PANEK A: "Biotechnological applications of the disaccharide trehalose"</p> <p>BIOTECHNOLOGY ANNUAL REVIEW, vol. 2, 1996, pages 293-314, XP000870408</p> <p>le document en entier</p> <p>-----</p>	1-10

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Don. Internationale No

PCT/FR 00/00730

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9912568 A	18-03-1999	AU 9041598 A	29-03-1999
WO 9533488 A	14-12-1995	CN 1156967 A	13-08-1997
		EP 0762897 A	19-03-1997
		JP 10500990 T	27-01-1998
WO 8606635 A	20-11-1986	AU 594059 B	01-03-1990
		AU 5861286 A	04-12-1986
		DE 3650082 D	03-11-1994
		DE 3650082 T	04-05-1995
		DK 16487 A	16-03-1987
		EP 0222835 A	27-05-1987
		ES 554969 D	16-10-1988
		ES 8900006 A	01-01-1989
		FI 870140 A	14-01-1987
		HK 29896 A	23-02-1996
		IL 78775 A	21-06-1992
		JP 2761849 B	04-06-1998
		JP 7213290 A	15-08-1995
		JP 2660511 B	08-10-1997
		JP 62503031 T	03-12-1987
		NO 870148 A	13-03-1987
		NZ 216162 A	26-04-1989
		ZA 8603612 A	26-08-1987
US 4206200 A	03-06-1980	DE 2748132 A	03-05-1979
		BE 871612 A	27-04-1979
		CA 1113861 A	08-12-1981
		DK 477278 A, B,	28-04-1979
		ES 474412 A	16-04-1979
		FI 783250 A, B	28-04-1979
		FR 2406999 A	25-05-1979
		GB 2009198 A, B	13-06-1979
		JP 1466743 C	10-11-1988
		JP 54070422 A	06-06-1979
		JP 63010686 B	08-03-1988
		SE 447700 B	08-12-1986
		SE 7811083 A	28-04-1979

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Translation

09/937(03)  
3060

PATENT COOPERATION TREATY

09/937 103

#3

# PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PM9904WO	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/00730	International filing date (day/month/year) 23 March 2000 (23.03.00)	Priority date (day/month/year) 23 March 1999 (23.03.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 47/26		
Applicant AVENTIS PASTEUR		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.  
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 11 September 2000 (11.09.00)	Date of completion of this report 18 May 2001 (18.05.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP  Facsimile No.	Authorized officer  Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/00730

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages \_\_\_\_\_ 1-7 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_ 1-10 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

**THIS PAGE BLANK**



**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	7-10	YES
	Claims	1-6	NO
Inventive step (IS)	Claims	9-10	YES
	Claims	1-8	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

1. Document WO 86/06635 (**D1**) discloses liquid vaccine compositions containing an antigen bound to a carrier protein, and trehalose (page 4, lines 7-28; page 8, line 16) and anticipates the subject matter of Claims 1-6 of the present application. It follows that Claims 1-6 cannot be deemed to be novel (PCT Article 33(2)).
2. Despite the fact that Claims 7-8 are novel, in principle, they cannot be considered to be inventive because selecting the concentration of an additional ingredient is a standard structural measure that a person skilled in the art would determine without an inventive step being involved.
3. A method for stabilising a liquid vaccine composition by adding trehalose, as described in the present application, has not been described in the documents cited in the search report. It follows that the subject matter of Claims 9-10 is novel (PCT Article 33(2)) and inventive (PCT Article 33(3)).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

REC'D 22 MAY 2001

PCT



Référence du dossier du déposant ou du mandataire PM9904WO	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/00730	Date du dépôt international (jour/mois/année) 23/03/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 23/03/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K47/26		
Déposant AVENTIS PASTEUR		

- Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
- Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
  - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

- Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 11/09/2000	Date d'achèvement du présent rapport 18.05.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Greif, G N° de téléphone +49 89 2399 8659 

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/00730

**I. Base du rapport**

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

**Description, pages:**

1-7                      version initiale

**Revendications, N°:**

1-10                    version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description,      pages :
- ☐ des revendications,    n°s :
- ☐ des dessins,            feuilles :

THIS PAGE BLANK (uspto)

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/00730

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 7-10
	Non : Revendications 1-6
Activité inventive	Oui : Revendications 9-10
	Non : Revendications 1-8
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-10
	Non : Revendications

2. Citations et explications  
**voir feuille séparée**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



1. Le document D1= WO 86/06635 divulgue des compositions vaccinales liquides comprenant un antigène lié à une protéine porteuse et du tréhalose (p. 4, lignes 7-28; p. 8, ligne 16) et anticipe l'objet des revendications 1-6 de la demande présente. Nouveauté ne peut donc pas être accordé aux revendications 1-6 (Art. 33(2) PCT).
2. Revendications 7-8, malgré qu'ils soient nouvelles, ne peuvent a priori pas être considérées comme inventives, parce que choisir la concentration d'un ingrédient additionnel constitue pour la personne du métier une mesure constructive normale qu'il déterminera sans qu'une activité inventive soit impliquée.
3. Un procédé de stabilisation d'une composition vaccinale liquide comme décrite dans la présente demande par l'addition du tréhalose, n'a pas été décrit dans les documents cités dans le rapport de recherche. L'objet des revendications 9-10 est donc nouveau (Art. 33(2) PCT) et inventif (Art. 33(3) PCT).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

# *UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION*

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## PCT

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>PM9904W0</b>	<b>POUR SUITE</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après <b>A DONNER</b>	
Demande internationale n° <b>PCT/FR 00/ 00730</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année) <b>23/03/2000</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>23/03/1999</b>
Déposant  <b>AVENTIS PASTEUR</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

**1. Base du rapport**

a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

**4. En ce qui concerne le titre,**

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

**5. En ce qui concerne l'abrégé,**

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

**6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°**

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**